

## University of Groningen

### Trombocytopenie na het gebruik van acetosal

Bouma, Hilbrand Gerrit Dirk

**IMPORTANT NOTE:** You are advised to consult the publisher's version (publisher's PDF) if you wish to cite from it. Please check the document version below.

*Document Version*

Publisher's PDF, also known as Version of record

*Publication date:*

1966

[Link to publication in University of Groningen/UMCG research database](#)

*Citation for published version (APA):*

Bouma, H. G. D. (1966). *Trombocytopenie na het gebruik van acetosal*. s.n.

#### Copyright

Other than for strictly personal use, it is not permitted to download or to forward/distribute the text or part of it without the consent of the author(s) and/or copyright holder(s), unless the work is under an open content license (like Creative Commons).

The publication may also be distributed here under the terms of Article 25fa of the Dutch Copyright Act, indicated by the "Taverne" license. More information can be found on the University of Groningen website: <https://www.rug.nl/library/open-access/self-archiving-pure/taverne-amendment>.

#### Take-down policy

If you believe that this document breaches copyright please contact us providing details, and we will remove access to the work immediately and investigate your claim.

Downloaded from the University of Groningen/UMCG research database (Pure): <http://www.rug.nl/research/portal>. For technical reasons the number of authors shown on this cover page is limited to 10 maximum.

## CONCLUSIES EN SAMENVATTING

De aanleiding tot dit onderzoek was de waarneming dat bij drie van de vier patienten, waarbij splenectomie was verricht wegens idiopathische trombocytopenische purpura, binnen negen maanden een recidief van de trombocytopenie optrad. Bij een van deze drie patienten toonde het aantal trombocyten van week tot week grote schommelingen (16.500, 22.000, 40.000, afgewisseld met normale waarden). Het dalen van de trombocyten-waarden bleek bij deze patient nauw samen te hangen met het gebruik van acetosal. Ook de drie andere patienten bij wie splenectomie verricht was, gebruikten voor de ingreep allen geregeld acetosal, evenals twee hiervan na de splenectomie. De patiente, welke geen recidief van de trombocytopenie toonde, had dit geneesmiddel na de splenectomie niet meer gebruikt. Door deze waarnemingen werd onze aandacht gevestigd op een mogelijke samenhang tussen het acetosalgebruik en de trombocytopenie bij deze patienten.

In hoofdstuk I werd een kort overzicht gegeven over de geschiedenis, de farmacologische eigenschappen en het gebruik van salicyl-verbindingen.

In hoofdstuk II werden de nevenwerkingen van deze stoffen besproken. Allergie voor deze geneesmiddelen wordt frequent waargenomen. Wij konden echter slechts negentien patienten met trombocytopenie of purpura, veroorzaakt door het gebruik hiervan, verzamelen in de voor ons hiertoe beschikbare literatuur. Bij slechts enkelen hiervan bestond een volledige documentatie van de ziekte-geschiedenis en werd het oorzakelijk verband zeker gesteld. Negenmaal werden in deze publicaties trombocyten-tellingen vermeld, driemaal werden in vitro aanknopingspunten gevonden voor een immunologische genese van de aandoeningen.

In hoofdstuk III werd een overzicht gegeven van door geneesmiddelgebruik veroorzaakte trombocytopenie.

In hoofdstuk IV werden de eigen onderzoeken beschreven.

Met behulp van de door AAS en GARDNER ontwikkelde methode om de levensduur van circulerende trombocyten te bepalen, bleken de bovengenoemde vier patienten tijdens de trombocytopenie een verkorte trombocyten-levensduur te hebben. Met behulp van de Schultz-Dale reactie werden bij deze patienten antistoffen, gericht tegen acetosal, in het serum aangetoond. De complementbindingsreactie bij een van deze patienten uitgevoerd, was in aanwezigheid van acetosal positief. Ook bleek acetosal de stolselretractie bij deze patienten te remmen. Op grond van deze gegevens werd aangenomen, dat bij deze patienten allergie voor acetosal in het spel was. Tevens dient hierbij het microscopisch aspect van de geëxtirpeerde milten te worden gememoreerd. Het beeld hiervan werd geïnterpreteerd als wijzend op een immunologische hyperactiviteit, terwijl geen antistoffen gericht tegen de trombocyten konden worden aangetoond.

Na het tot zover vermelde onderzoek bleven wij aandacht schenken aan een mogelijk verband tussen het gebruik van acetosal en trombocytopenie. In korte tijd namen wij nog zeven patienten waar, welke allen het bovengenoemde patroon toonden, te weten gebruik van acetosal, trombocytopenie meestal veroorzaakt door een versnelde afbraak van trombocyten, en antistoffen gericht tegen acetosal.

Verder bleek steeds de stolselretractie te worden gestoord onder invloed van acetosal. Tijdens de periode van trombocytopenie werd patientenserum en acetosal toegevoegd aan plaatjes-houdend plasma van een normale donor. Ook hierbij bleek steeds een gestoorde stolselretractie op te treden.

De waarnemingen bij deze 11 patienten, bestaande uit enerzijds trombocytopenie, en anderzijds gebruik van acetosal voorafgaand aan de trombocytopenie, herstel hiervan na het staken van dit medicament, en een recidief van de trombocytopenie, indien acetosal wederom werd gebruikt, suggereren een mogelijk oorzakelijk verband tussen gebruik van acetosal en trombocytopenie.

Om het oorzakelijk verband zeker te stellen werd onder nauwlettende klinische observatie aan drie patienten een proefdosis acetosal gegeven. Eén patient (IX) kreeg 2 g acetosal daags, de tweede patient (X) kreeg één maal (door een misverstand) natriumsalicylaat, waarschijnlijk in een dosis van 2 g, de tweede maal 500 mg calcium-

acetyl-salicylaat, de derde patiente (XI) kreeg 1000 mg acetosal. Bij alle patienten trad telkens een acute, significante daling van het aantal trombocyten op. Hiermede is ons inziens het bewijs geleverd dat toediening van acetosal, evenals apronal, kinine, kinidine en vele andere stoffen, oorzaak kan zijn van trombocytopenie.

Het vinden van antistoffen, gericht tegen acetosal, met behulp van de Schultz-Dale techniek en de complementbindingsreactie, en de invloed van acetosal op de stolselretractie in aanwezigheid van patientenserum, wijzen ons inziens op een allergische genese van deze afwijking.

Er resten echter nog twee punten welke een verklaring behoeven. Ten eerste toonde patiente I na het staken van het gebruik van acetosal een recidief van de trombocytopenie. De mogelijkheid dat patiente toch in contact kwam met salicylverbindingen is echter zeer groot. Deze stoffen worden gevonden in smaak-correctoria, in een groot aantal zonnebrandlotions, in toiletzeep en in veel plantaardige voedingsmiddelen (SHELLEY, 1964).

Een tweede punt dat de aandacht behoeft, is het bij enkele patienten lang blijven bestaan van de trombocytopenie, terwijl patiente I na het laatste recidief trombocytopenie hield, waarvoor constante behandeling met prednison nodig was. Een lang blijven bestaan van door geneesmiddelen of andere chemische stoffen veroorzaakte allergische afwijkingen wordt echter vaker opgemerkt, ook nadat het oorzakelijk agens reeds geheel is uitgescheiden. (JENNINGS c.s., 1963, ACKROYD, 1963). Mogelijk bestaat in deze gevallen een auto-immunisatie, uitgelokt door het allergische proces geïnduceerd door het geneesmiddel, zoals in hoofdstuk III werd beschreven.

Ook kan naast de afbraak van circulerende trombocyten een beenmergbeschadiging zijn opgetreden, waaruit een vertraagd herstel verklaard zou kunnen worden. Zo werd patiente IX later opgenomen met pancytopenie, waarvoor eveneens als oorzaak het gebruik van acetosal waarschijnlijk werd gemaakt (WIJNJA c.s. 1965). Patiente X toonde een onvoldoende stijging van het aantal trombocyten, terwijl de levensduur hiervan normaal bleek. Bij de patienten IX en XI werd in het beenmerg een celarm beeld waargenomen.

Op grond van bovenvermelde gegevens menen wij dat gebruik van acetosal verantwoordelijk is voor een deel der gevallen van

Morbus Werlhof; gezien het aantal patienten, dat wij in korte tijd met deze ziekte konden waarnemen en het grote gebruik van dit geneesmiddel, mogelijk een van de meest frequente oorzaken.

Uiteraard zal niet elke trombocytopenie, optredend bij een patient bij wie de anamnese het gebruik van acetosal vermeldt, veroorzaakt worden door dit geneesmiddel. Om de relatie tussen beide te mogen aannemen dient een duidelijk verband te bestaan tussen het gebruik van de acetosal enerzijds en het optreden van trombocytopenie anderzijds; het aantonen van antistoffen gericht tegen acetosal kan de allergische genese van de aandoening waarschijnlijk maken en steun geven aan de diagnose.

#### LITERATUUR

- ACKROYD, J. F., ROOK, A. - Drug reactions. In Gell, P. G. H. and Coombs, R. R. A.: Clinical aspects of immunology. (Blackwell, Oxford, 1963).
- JENNINGS, G. H., GOWER, N. D. - Thrombocytopenic purpura in Toluenedi-isocyanate workers. *Lancet* **i**, 406, (1963).
- SHELLY, W. B. - Burchpollen and aspirin psoriasis. A study in Salicylate hypersensitivity. *J. Amer. Med. Ass.*: **189**, 985 (1964).
- WIJNJA, L., SNIJDER, J. A. M., NIEWEG, H. O. - Aplastic anemia after abuse of acetyl-salicylic acid. A report of five cases. 10 th. Congress of the European Society of Haematology, Strasbourg 1965. S. Karger, A.G. Basel-New York.

## SUMMARY

In 1962 we have observed in a relatively short period four cases of thrombocytopenic purpura which we considered to be of the idiopathic variety. This diagnosis was made when we could not find evidence of disorders involving the bone marrow and the spleen and known to be associated with thrombocytopenia and after these patients had been questioned extensively about exposure to drugs or chemicals. The only preparation used by them was acetylsalicylic acid, either alone or in combination with acetophenetidin and caffeine. At our request splenectomy was performed which led to a rapid increase of the platelet count. Within nine months after the operation however three of these patients had a relapse of the thrombocytopenic purpura.

Because of this experience we thought is necessary to reconsider the diagnosis. The only patient who did not have a relapse after the operation had discontinued the use of acetylsalicylic acid on her own account, the other ones had continued the regular use of this drug. One of the patients who had a relapse of the thrombocytopenia was found to have highly variable platelet levels. One week he might have a normal platelet count, while a week later it could be down to 16.500. On questioning it was found that he took acetylsalicylic acid tablets in combination with sellotape and wood of match boxes, whenever he felt tense. Periods of emotional stress were associated with episodes of thrombocytopenia.

At this point we paid attention to the possible significance of acetylsalicylic acid and found indications for it. Since then we have observed an additional seven patients with thrombocytopenia associated with the use of acetylsalicylic acid. In this thesis a report is given of the investigations performed on the whole group of eleven patients.

In chapter I the history of the salicylates and some of their pharmacologic properties are briefly reviewed.

In chapter II the side-effects of these drugs are discussed. In the literature we could find only nineteen cases with thrombocytopenia or purpura after the use of salicylates.

In chapter III the problem of drug-induced thrombocytopenia is briefly reviewed.

Chapter IV consists of a report of our own observations.

## METHODS

The hematologic data were obtained with generally accepted techniques.

*Platelet counts* were performed partially on venous blood samples obtained with a 2 ml. siliconized syringe, containing 0.2 ml. versenate in saline, in triplo using a Bürker counting chamber and a diluting fluid consisting of 3 % cocaine HCl.

In the *bone marrow studies* smears stained with May-Grünwald-Giemsa and in some patients sections of marrow particles obtained by sternal puncture and of crista biopsy specimens stained with hematoxylin-eosin were inspected.

*Platelet lifespan determinations* were performed with the method of Aas and Gardner.

The *Schultz-Dale-test*. This classical immunologic procedure which is based on the contractions of smooth muscle occurring in the presence of an antigen-antibody reaction, has been adapted by Jansz for the demonstration of anti-drug antibodies in the serum of patients suspected of being hypersensitive to a drug. In the modification used in the present study a guinea pig was fed 250 mg. acetylsalicylic acid 18 hours and half and hour before it was killed. Strips of the uterus muscle were put into 20 ml. Tyrode solution and exposed to a drop of patient serum or control serum.

*Complement fixation*. In this procedure the effect of incubation of the drug, platelets and heat-inactivated patient serum on the complement level of a known guinea pig serum is determined. The method was that described by Van der Weerd in her thesis.

*Clot retraction test*. The influence of acetylsalicylic acid on the clot retraction process was studied by adding 0.5 ml. of a saturated solution of this drug in saline to a mixture of 1 ml. platelet con-

taining citrate plasma and 8.8 ml. saline. Clotting was induced by adding 0.2 ml. thrombin solution (100 units per ml.). In some experiments we mixed 0.5 ml. platelet-poor plasma of the patients with 0.5 ml. platelet containing normal plasma. The test was called positive when the length of the clot after 24 hours exceeded that of the control by more than 10 % of the length at zero hour. Because this procedure may give positive results in other diseases (e.g. Hodgkin's disease, macroglobulinemia and panmyelopathy), it is not specific and should be used for a preliminary screening only.

#### CLINICAL AND LABORATORY DATA

Most of these patients showed an increase of the megakaryocytes, but two of them had a hypoplastic marrow. In accordance with the bone marrow findings are the platelet survival data, which indicated an increased destruction of the circulating platelets in nine subjects. A normal platelet life span was found in two patients, but in one of these a remission developed during the period in which the platelet survival study was performed, therefore the result obtained in this case is difficult to evaluate.

The Schultz-Dale test was performed with the sera of seven of the patients and was positive in 5 cases. One of the two negative sera was obtained after treatment with prednison during a few months. Sera of 42 normal subjects gave negative results.

The complement fixation procedure was positive in 5 out of 6 cases in which it was performed. Negative results were obtained with 15 normal control sera.

Acetylsalicylic acid inhibited clot retraction in the eleven patients, but not in 50 normal control subjects.

In three patients we have determined the effect of a test dose of acetylsalicylic acid on the platelet count, after this had reached a stationary level. In each case a clear cut, rapid decrease of the platelets was observed.

#### DISCUSSION

In eleven patients who had thrombocytopenia, acetylsalicylic acid had been used in the period preceding the development of this disorder. In view of the extensive use of this drug either alone or in



combination with other analgesics this association might be purely accidental.

The clinical course in the first cases which was atypical for idiopathic thrombocytopenic purpura led us to suspect that ingestion of the drug might be responsible for the development of the disorder. This was supported by the detection of anti-acetylsalicylic acid antibodies by the Schultz-Dale test and the complement fixation studies in some of these patients. The occurrence of anti-drug antibodies however does not constitute proof that the drug was responsible for the disease; for it was possible that they might be comparable in significance to the milk-antibodies found in gluten-induced enteropathy.

The clinical course in some of our patients was not in agreement with the usually accepted idea that drug-induced thrombocytopenia is of short duration after the administration of the causal drug is discontinued. It should however be pointed that it may take weeks or months before a remission occurs. This has been observed by Jennings and Gowers in a case of tolunediisocyanate-induced thrombocytopenia. Miescher has previously reported this phenomenon in drug-induced thrombocytopenia. Ackroyd and Rook have pointed out that urticaria due to penicillin may persist for weeks or months after the use of this drug, which certainly is rapidly excreted, has been discontinued.

The prolonged duration of the disorder in some cases of acetylsalicylic acid thrombocytopenia may be explained by the fact that this drug may impair platelet production. Impaired bone marrow function generally persists longer than platelet destruction. In this connection the normal platelet life span in two of our patients should be mentioned. One of these patients (no. IX) who continued the ingestion of aspirin subsequently developed pancytopenia due to impaired bone marrow function (Her case history has also been reported by Wijnja c.s.). Another factor contributing to a prolonged duration of the thrombocytopenia may be continued exposure to salicylates which may be found in vegetable foods (strawberries and plums) etc. Shelley has recently drawn attention to the presence of salicylates in lotions and many other preparations.

In one patient (no. I) one may suspect secondary auto-immuni-

sation because the Schultz-Dale test with platelets was found to be positive later.

We would like to stress that thrombocytopenia in a patient, who recently has used acetylsalicylic acid is not necessarily due to this drug. However we think it is safe to conclude from our clinical data and especially from the provocation experiments that a significant percentage of cases of thrombocytopenia previously regarded as idiopathic is indeed acetylsalicylic acid-induced. In view of the presence of antibodies against this drug it seems likely that an allergic mechanism is responsible for these cases of acetylsalicylic acid-induced thrombocytopenia.